



MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO
D.G.P.I. - UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE

N. 01243742

Il presente brevetto viene concesso per l'invenzione oggetto della domanda sotto specificata:

num. domanda	anno	U.P.T.C.A.	data pres. domanda	classifica
021735	90	MILANO	12/10/1990	A-61K

TITOLARE ISTITUTO BIOCHIMICO NAZIONALE SAVIO S.R.L.
A RONCO SCRIVIA (GENOVA)

RAPPR.TE GERVASI GEMMA

INDIRIZZO NOTARBARTOLO & GERVASI SRL
V.LE BIANCA MARIA 33
20100 MILANO

TITOLO COMPOSIZIONI FARMACEUTICHE A BASE DI
CALCITONINE

INVENTORE PANTISANO PASQUALE
BERTONE EVARISTO

Roma, 21 GIUGNO 1994

IL DIRIGENTE
(GIOVANNA MORELLI)

BEST AVAILABLE COPY

PROSPECTO A

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA 217.35 REG. A

NUMERO BREVETTO

DATA DI DEPOSITO

DATA DI RILASCIO

3/10/89

D. TITOLO

Composizioni farmaceutiche a base di calcitonine

L. RIASSUNTO

L'invenzione riguarda composizioni farmaceutiche a base di calcitonina in soluzione acquosa a pH compreso tra 3,5 e 4,5, comprendenti: una calcitonina, esteri alchilici dell'acido p-idrossibenzoico, trometamina citrato monobasico, meglumina citrato monobasico, povidone e acido citrico in determinate proporzioni. Tali composizioni sono particolarmente adatte per l'applicazione sulla mucosa nasale.

M. DISEGNO



IBN. 1

Notarbartolo & Gervasi

Descrizione dell'invenzione industriale dal titolo:

"Composizioni farmaceutiche a base di calcitonine"

a nome di ISTITUTO BIOCHIMICO NAZIONALE SAVIO s.r.l.

con sede in RONCO SCRIVIA - Via L. Bazzano, 14 (Genova)

inventori designati: PANTISANO Pasquale, BERTONE Evaristo

depositata il con il n.

CAMPO DELL'INVENZIONE

* * *

2173 5A/90

L'invenzione riguarda composizioni farmaceutiche adatte alla somministrazione di calcitonina per via nasale.

STATO DELLA TECNICA

Le calcitonine costituiscono una classe di polipeptidi a lunga catena, che sono state isolate da organi di varie specie animali e che sono attivanti anche nei vertebrati.

Esse sono correntemente impiegate nel trattamento di varie malattie: per esempio le calcitonine di salmone e di anguilla si sono dimostrate particolarmente efficaci nel trattamento della malattia di Paget, dell'ipercalcemia e dell'osteoporosi.

La somministrazione delle calcitonine è stata per lungo tempo effettuata soprattutto per via iniettiva. Questo metodo però presenta vari inconvenienti per trattamenti prolungati. Si sono quindi tentati altri metodi di somministrazione e fra questi si è dimostrata particolarmente efficace e conveniente la somministrazione per via nasale; sono state quindi studiate varie

formuleazioni comprendenti calcitonine adatte per essere assorbite per questa via.

SOMMARIO DELL'INVENZIONE

L'invenzione riguarda composizioni farmaceutiche a base di calcitonine in soluzione acquosa, particolarmente adatte per la somministrazione per via nasale. Le composizioni comprendono: una calcitonina, esteri alchilici dell'acido p-idrossibenzoico, trometamina citrato monobasico, meglumina citrato monobasico, povidone ed acido citrico in determinate proporzioni.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Le composizioni farmaceutiche dell'invenzione sono soluzioni acquose, che comprendono, per millilitro di soluzione:

- una calcitonina, preferibilmente di salmone, in quantità compresa fra 300 e 3000 U.I., preferibilmente tra 400 e 800 U.I.;
- esteri alchilici dell'acido p-idrossibenzoico: preferiti sono il p-idrossibenzoato di metile, in quantità compresa tra 0,1 e 10 mg, preferibilmente tra 0,5 e 2,0 mg, e il p-idrossibenzoato di propile, in quantità compresa tra 0,01 e 1 mg, preferibilmente tra 0,05 e 0,2 mg; preferibilmente, entrambi gli esteri suddetti sono presenti nella formulazione;
- trometamina citrato monobasico, in quantità compresa tra 1 e 20 mg, preferibilmente tra 4 e 6 mg;
- meglumina citrato monobasico, in quantità compresa tra 1 e 20

mg, preferibilmente tra 5 e 10 mg;

- povidone, in quantità compresa tra 1 e 50 mg, preferibilmente tra 5 e 20 mg;
- acido citrico, in quantità sufficiente a portare il pH della soluzione tra 3,5 e 4,5, preferibilmente tra 3,8 e 4.

Particolarmente efficace si è dimostrata una formulazione comprendente, per 1 millilitro di soluzione acquosa:

- calcitonina sintetica di salmone	550 U.I.
- p-idrossibenzoato di metile	1,0 mg
- p-idrossibenzoato di propile	0,1 mg
- trometamina citrato monobasico	5,4 mg
- meglumina citrato monobasico	6,6 mg
- povidone K 30	10,0 mg
- acido citrico sufficiente per portare la soluzione a	pH 3,8 - 4.

Le composizioni dell'invenzione possono essere somministrate o in gocce o sotto forma di spray, con mezzi noti.

Le composizioni dell'invenzione sono molto stabili: la calcitonina si degrada in misura trascurabile, se mantenuta a temperatura non superiore a 22°C in recipienti di vetro per 18 mesi. Anche la resistenza all'attacco di microbi è molto elevata, come risulta aggiungendo alle soluzioni secondo l'invenzione batteri vari: dopo poco tempo si nota la

sparizione pressoché completa di detti batteri.

Prove cliniche hanno dimostrato che le composizioni dell'invenzione sono ben tollerate dall'organismo dando solo disturbi di lieve entità anche per trattamenti prolungati.

Prove di biodisponibilità relativa dimostrano che l'assorbimento nel sangue di calcitonina riscontrato somministrando per via nasale le composizioni dell'invenzione è paragonabile a quello riscontrato somministrando per via intramuscolare lo stesso principio attivo contenuto in formulazioni note.

RIVENDICAZIONI

1. Composizioni farmaceutiche adatte per la somministrazione per via nasale di calcitonine costituite da soluzioni acquose a pH 3,5-4,5 di:

- una calcitonina
- esteri alchilici dell'acido p-idrossibenzoico
- trometamina citrato monobasico
- meglumina citrato monobasico
- povidone
- acido citrico.

2. Composizioni farmaceutiche secondo la rivendicazione 1, comprendenti, per ogni millilitro di soluzione:

- una calcitonina in quantità compresa tra 300 e 3000 U.I.
- p-idrossibenzoato di metile, in quantità compresa tra 0,1 e 10 mg

- p-idrossibenzoato di propile, in quantità compresa tra 0,01 e 1 mg
- trometamina citrato monobasico, in quantità compresa tra 1 e 20 mg
- meglumina citrato monobasico, in quantità compresa tra 1 e 20 mg
- povidone, in quantità compresa tra 1 e 50 mg
- acido citrico, in quantità sufficiente a portare il pH della soluzione tra 3,5 e 4,5.

3. Composizioni farmaceutiche secondo la rivendicazione 2, in cui per ogni millilitro di soluzione la calcitonina è compresa in quantità tra 400 e 800 U.I., il p-idrossibenzoato di metile tra 0,5 e 2,0 mg, il p-idrossibenzoato di propile tra 0,05 e 0,2 mg, la trometamina citrato monobasico tra 4 e 6 mg, la meglumina citrato monobasico tra 5 e 10 mg e il povidone tra 5 e 20 mg.

4. Composizioni farmaceutiche secondo la rivendicazione 3, in cui la calcitonina impiegata è calcitonina di salmone sintetica.

5. Composizioni farmaceutiche secondo le rivendicazioni 3 e 4, in cui il pH della soluzione è compresa tra 3,8 e 4.

6. Una composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 5, comprendente per ogni millilitro di soluzione,

- calcitonina sintetica 550 U.I.

IBN.1

Notarbartolo & Gervasi

di salmone

- p-idrossibenzoato di metile	1,0 mg
- p-idrossibenzoato di propile	0,1 mg
- trometamina citrato monobasico	5,4 mg
- meglumina citrato monobasico	6,6 mg
- povidone	10,0 mg

(MOR/ub/tg)

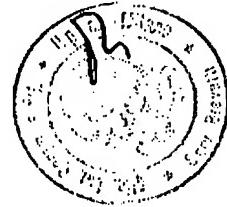
Milano 11 12 OTT. 1990

p. ISTITUTO BIOCHIMICO NAZIONALE SAVIO S.r.l.

Il Mandatario

~~DR. GEMMA GERVAI della~~

NOTARBARTOLO & GERVASI S.r.l.



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.